

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 9/70, 31/57, 31/565	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/09618 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 13. April 1995 (13.04.95)
--	-----------	---

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP94/03269**
(22) Internationales Anmeldedatum: **30. September 1994 (30.09.94)**

(30) Prioritätsdaten:
P 43 33 595.0 1. Oktober 1993 (01.10.93) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): **ROTTA RESEARCH LABORATORIUM S.P.A. [IT/IT]; Galleria Unione, 5, I-20122 Milano (IT).**

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **CORDES, Günter [DE/DE]; Karl-Huschens Strasse 15, D-42799 Leichlingen (DE). ROVATI, Lucio, C. [IT/IT]; Via Valosa di Sopra, 7, I-20022 Monza (IT).**

(74) Anwälte: **BOETERS, Hans usw.; Bereiteranger 15, D-81541 München (DE).**

(81) Bestimmungsstaaten: **AU, CA, FI, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).**

Veröffentlicht

*Mit internationalem Recherchenbericht.
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.*

(54) Title: **TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM CONTAINING OCTYL DODECANOL AS CRYSTALLIZATION INHIBITOR**

(54) Bezeichnung: **TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM ENTHALTEND OCTYLDODECANOL ALS KRISTALLISATIONINHIBITOR**

(57) Abstract

In storage, a transdermal therapeutic system with a high concentration of active ingredient runs the risk of crystallization, which then, were it to proceed to a substantial extent, causes a reduction in thermodynamic activity and thus in the rate of resorption through the skin. The addition of the substance octyl dodecanol to the polymer layer of a TTS with the active substances estradiol and noresthisterone acetate can prevent or reduce crystallization on storage. The use of octyl dodecanol thus makes it possible to produce a TTS with active ingredients estradiol and noresthisterone acetate that is stable in storage and has high thermodynamic activity.

(57) Zusammenfassung

Es besteht die Gefahr, daß bei einer hohen Wirkstoffkonzentrationen nach Lagerung eines transdermalen therapeutischen System eine Auskristallisation erfolgt, die, sofern sie in erheblichem Ausmasse vor sich geht, wiederum eine Senkung der thermodynamischen Aktivität und damit der Resorptionsrate durch die Haut bewirkt. Durch Zusatz der Substanz Octyldodecanol zu der Polymerschicht eines TTS mit den Wirksubstanzen Estradiol und Norethisteronacetat kann eine Verringerung bzw. Vermeidung der Kristallbildung nach Lagerung erzielt werden. Die Verwendung von Octyldodecanol ermöglicht somit die Herstellung eines lagerstabilen TTS mit den Wirkstoffen Estradiol und Norethisteronacetat mit einer hohen thermodynamischen Aktivität.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM ENTHALTEND OCTYLDODECANOL ALS KRISTALLISATIONINHIBITOR

Die vorliegende Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System (TTS) zur Applikation von Arzneimitteln auf die Haut, und zwar von Estradiol und Norethisteronacetat.

Die TTS dienen unter anderem der Verabreichung bestimmter Hormone an den Menschen, um den im Laufe des Alterns zurückgehenden Hormonspiegel anzuheben. Im allgemeinen besteht ein derartiges Pflaster aus einer Trägerfolie, einem Haftkleber mit den Wirkstoffen und Hilfsstoffen, einem fakultativen weiteren Kleber in Form einer Schicht zur Erhöhung der Hafteigenschaften und schließlich einer Schutzfolie, die vor Gebrauch des Pflasters abgezogen und entfernt wird. Die Wirkstoffe gelangen durch die Haut in den Körper.

In vielen Fällen ist es bei der Verabreichung von Wirkstoffen aus TTS problematisch, einen ausreichend hohen Flux durch die

Haut und damit einen genügend hohen Blutspiegel zu erzielen. Man begegnet diesem Problem entweder dadurch, daß man geeignete Enhancer hinzufügt, die die Durchlässigkeit der Haut für den Wirkstoff verbessern, oder man wählt eine möglichst hohe Wirkstoffkonzentration im Haftkleber bzw. in der den Wirkstoff enthaltenden Matrix. Durch die hohe Wirkstoffkonzentration soll eine hohe thermodynamische Aktivität erzielt und somit eine höhere Permeation durch die Haut ermöglicht werden. Durch diese Maßnahmen bewegt man sich an der Löslichkeits- bzw. Sättigungsgrenze des Wirkstoffs in der Matrix, die dabei überschritten werden kann. Da diese Grenze nicht immer exakt festzulegen oder einzuhalten ist und man sich bei dem Bemühen, die Wirkstoffkonzentration möglichst hoch zu wählen, im oder oberhalb des Grenzbereichs befinden kann, so kann es bei der Lagerung von TTS nach einigen Wochen oder Monaten zu Kristallisationserscheinungen kommen. Derartige Kristallisationserscheinungen sind ein für den Fachmann auf dem TTS-Gebiet gut bekanntes Phänomen.

Die DE-A-4 020 144 beschreibt beispielsweise ein TTS-System für verschiedene Wirkstoffe wie Estradiol und Norethisteronacetat (Seite 4, Zeilen 27 bis 28), wobei die selbstklebende Matrix-Schicht durch einen Polyacrylatkleber (Anspruch 1) vorgesehen wird. Als Enhancer bzw. Penetrationsbeschleuniger wird beispielsweise n-Dodecanol vorgeschlagen (Seite 5, Zeile 53). Das Kristallisationsproblem wird nicht angesprochen. Die DE-A-3 933 460 betrifft ein TTS für Hormone, wie Estradiol und Norethisteron (Seite 4, Zeilen 26 bis 51), wobei als Haftkleber Homo- und/oder Copolymere mit mindestens einem Derivat der Acryl- oder Methacrylsäure vorgesehen werden (Seite 3 Abs. 3 und ff). Eine zweckmäßige Ausführungsform kann Stoffe enthalten, die die Kristallisation des Wirkstoffs verzögern oder verhindern und die in einer Konzentration von 0,1 bis 20 Gew.-% enthalten sind, wobei als Kristallisationsverzögerer Phthalsäureester, Adipinsäureester, Mono-, Di- und Triglyceride, Ester höherer Fettsäuren, langkettige Alkohole und deren Derivate, Derivate des No-

nylphenols bzw. des Octylphenols, Derivate von Fettsäuren, Derivate des Sorbits und des Mannits, nichtionische Tenside, Polyoxyethylenalkylether, Derivate des Rizinusöls, Sitosterin und Polyvinylpyrrolidon angesprochen werden (Seite 3 Abs. 2 und Seite 4 Abs. 2). Die DE-A-3 810 896 schlägt ein TTS vor, bei dem beispielsweise Estradiol und Norethisteronacetat in einem Reservoir vorgesehen werden. Auch Penetrationsverbesserer werden genannt (Seite 3, Zeile 39 und Seite 5, Zeile 50 und ff). Kristallisationsprobleme werden nicht angesprochen. Die US-A-5 198 223 betrifft ein transdermales therapeutisches System für beispielsweise Estradiol (Spalte 7, vorletzter Absatz), bei dem auch Penetrationsenhancer vorgesehen werden können (Spalte 6, Abs. 4 und ff). Kristallisationsprobleme werden nicht angesprochen. Mit der EP-A-0 416 842 wird ein transdermales therapeutisches Matrix-System für beispielsweise Estradiol (Seite 4, Zeile 2) vorgesehen, wobei betont wird, daß man von Penetrationsenhancern absehen kann, wenn man die vorgeschlagene Matrix einsetzt (Seite 3, Zeilen 33 bis 37). Kristallisationsprobleme werden nicht angesprochen. Die WO-A-93/10 772 beschreibt ein estradiolhaltiges transdermales therapeutisches System, für dessen Haftkleber Acrylatcopolymere vorgeschlagen werden (Ansprüche 1 und 2). Kristallisationsinhibitoren werden nicht angesprochen. Das bekannte System will jedoch durch seine spezielle Ausbildung eine Kristallisation vermeiden.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein transdermales therapeutisches System zur Applikation von Estradiol und Norethisteronacetat vorzusehen, mit dem bei hoher Wirkstoffkonzentration Kristallisationserscheinungen noch befriedigender vermieden werden können.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe wird nun durch ein transdermales therapeutisches System gelöst, das

- eine Trägerfolie

- einen Haftkleber auf Acrylatbasis als Matrix, in der
 - als Wirkstoffe Estradiol und Norethisteronacetat (NETA) gelöst sowie
 - Octyldodecanol vorliegen,
 - gegebenenfalls eine weitere Schicht eines Haftklebers sowie
 - eine Schutzfolie
- umfaßt oder aus diesen Komponenten besteht.

Die vorliegende Erfindung sieht also den Zusatz eines bestimmten Hilfsstoffs, nämlich Octyldodecanol, zur Polymer-Klebmasse mit den darin gelösten Wirkstoffen vor, um auf diese Weise Kristallisationserscheinungen der Wirkstoffe auch nach Lagerung herabzusetzen. Damit kann eine hohe thermodynamische Aktivität aufrechterhalten werden, ohne das Risiko einer Kristallbildung in Kauf nehmen zu müssen. Octyldodecanol ist im Handel als Eutanol G erhältlich.

Die Trägerfolie des erfindungsgemäßen TTS kann aus Polyethylen-terephthalat bestehen.

Der erfindungsgemäß einzusetzende Haftkleber auf Acrylatbasis kann durch radikalische Mischpolymerisation von 2-Ethylhexylacrylat und/oder Methylacrylat und/oder Acrylsäure und/oder Vinylacetat und/oder Hydroxyethylacrylat und gegebenenfalls bis zu 2 % an anderen Substanzen hergestellt worden sein.

Beispielsweise kann der Haftkleber auf Acrylatbasis durch radikalische Mischpolymerisation von 2-Ethylhexylacrylat in einer Menge von 50 bis 70 und insbesondere 55 bis 65 %, Methylacrylat in einer Menge von 24 bis 32 %, Acrylsäure in einer Menge von 2 bis 8 %,

Vinylacetat in einer Menge von 2 bis 10 % und Hydroxyethylacrylat in einer Menge von 0,5 bis 3 % hergestellt worden sein (jeweils bezogen auf das Matrixgewicht).

Für den erfindungsgemäß verwendbaren Haftkleber auf Acrylatbasis kann auch voll inhaltlich auf WO-A-93/10 772 verwiesen werden.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform kann es sich bei dem erfindungsgemäß verwendbaren Haftkleber auf Acrylatbasis um ein Gemisch von zwei oder mehr Haftklebern handeln, wie sie vorstehend beschrieben worden sind.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform kann ein cm² des erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen Systems folgende Komponenten enthalten:

↙ 0,05 bis 0,5 mg Estradiol,
0,5 bis 1,5 mg Norethisteronacetat,
0,1 bis 0,5 mg Octyldodecanol und
5 bis 12 mg eines Haftklebers auf Acrylatbasis.

Die Schutzfolie des erfindungsgemäßen TTS kann aus Polyethylenterephthalat bestehen.

Es sei nochmals hervorgehoben, daß bei dem erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen System die Wirkstoffe gelöst und nicht kristallin vorliegen.

Beispiel 1

Es werden 14 g Estradiol und 92 g Norethisteronacetat unter Rühren in 1200 g Ethylmethylketon gelöst. Unter fortgesetztem Rühren werden 23,7 g Octyldodecanol hinzugefügt. Danach gibt man 360 g einer 51-proz. Lösung (G/V) eines ersten Acrylat-Copolymeren (Durotac 280-2287 von National Starch Chemical B.V. (Zutphen/Niederlande) und 2000 g einer 37-proz. Lösung eines

weiteren Acrylat-Copolymeren (Durotac 326-1753 von National Starch Chemical B.V.) hinzu und löst unter Rühren. Nachdem eine homogene Lösung entstanden ist, streicht man sie auf eine silikonisierte Polyesterfolie (100 μm) aus. Danach läßt man das Lösungsmittel verdunsten, wobei man gegebenenfalls auf etwa 40 °C erwärmt, und deckt auf der Kleberseite mit einer Polyesterfolie (15 μm) ab. Die einzelnen TTS werden in der gewünschten Größe in üblicher Weise ausgestanzt, beispielsweise in einer Größe von 20 bis 50 cm^2 .

Beispiel 2 und Vergleichsbeispiel 1

Durch eine Lagerung bei 40 °C und 75 % relativer Feuchtigkeit kann man die Kristallisation der beiden Wirkstoffe stark beschleunigen. Durch eine derartige extreme Behandlung der Polymermatrix läßt sich nach relativ kurzer Zeit zeigen, daß ein erfindungsgemäßes TTS mit einem Gehalt Octyldodecanol einem TTS ohne Octyldodecanol überlegen ist. Für diesen Vergleich wurde Beispiel 1 folgendermaßen wiederholt.

Vergleichsbeispiel 1:

5,8 mg	Estradiol
35,8 mg	Norethisteronacetat
362,0 mg	Polyacrylat-Gemisch

Beispiel 2:

5,8 mg	Estradiol
35,8 mg	Norethisteronacetat
362,0 mg	Polyacrylat-Gemisch
9,3 mg	Octyldodecanol

Tabelle 1

	Vergleichs- beispiel 1	Beispiel 2
Lagerung bei 40 °C/75 % RF	2 Wochen	2 Wochen
Anzahl der Kristalle/cm ²	27	5
Kristallgröße	0,4 mm	0,25 mm

Ein Vergleich der Beispiele belegt, daß Octyldodecanol Größe und Anzahl der Kristalle in der Klebstoffmatrix unter den Versuchsbedingungen deutlich verringert. Bei Lagerung bei Raumtemperatur bilden sich Kristalle erst nach weitaus längerer Zeit, wobei sie bei Beispiel 2 ganz ausbleiben würden.

Patentansprüche

1. Transdermales therapeutisches System, umfassend oder bestehend aus
 - einer Trägerfolie,
 - einem Haftkleber auf Acrylatbasis als Matrix, in der
 - als Wirkstoffe Estradiol und Norethisteronacetat gelöst sowie
 - Octyldodecanol vorliegen,
 - gegebenenfalls einer weiteren Schicht eines Haftklebers sowie
 - einer Schutzfolie.
2. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Trägerfolie aus Polyethylenterephthalat besteht.
3. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe gelöst und unkristallisiert vorliegen.
4. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Haftkleber auf Acrylatbasis, der durch radikalische Mischpolymerisation von
 - 2-Ethylhexylacrylat und/oder
 - Methylacrylat und/oder
 - Acrylsäure und/oder
 - Vinylacetat und/oder
 - Hydroxyethylacrylat undgegebenenfalls bis zu 2 % an anderen Substanzen hergestellt worden ist.
5. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 4, gekennzeichnet durch einen Haftkleber auf Acrylatbasis, der durch radikalische Mischpolymerisation von

- 9 -

2-Ethylhexylacrylat in einer Menge von 50 bis 70 % und insbesondere 55 bis 65 %,
Methylacrylat in einer Menge von 20 bis 40 % und insbesondere 24 bis 32 %,
Acrylsäure in einer Menge von 2 bis 8 %,
Vinylacetat in einer Menge von 2 bis 10 %,
Hydroxyethylacrylat in einer Menge von 0,5 bis 3 % und gegebenenfalls bis zu 2 % an anderen Substanzen hergestellt worden ist (jeweils bezogen auf das Matrixgewicht).

6. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Haftkleber auf Acrylatbasis um ein Gemisch von zwei oder mehr Haftklebern gemäß Anspruch 4 oder 5 handelt.

7. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß 1 cm² des Systems folgende Komponenten enthält:

0,1 bis 0,5 mg Octyldodecanol,
0,05 bis 0,5 mg Estradiol,
0,5 bis 1,5 mg Norethisteronacetat und
5 bis 12 mg eines Haftklebers auf Acrylatbasis.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 94/03269

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IP 6 A61K9/70 A61K31/57 A61K31/565

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 416 842 (CYGNUS RESEARCH CORPORATION) 13 March 1991 cited in the application see page 8; example 4	1-7
A	EP,A,0 285 563 (CIBA GEIGY AG) 5 October 1988 cited in the application & DE-A-3810896 see page 7; example 1	1-7
A	WO,A,93 08795 (SCHERING A.G.) 13 May 1993 see page 2, paragraph 2	1-7
A	EP,A,0 013 949 (HOECHST A.G.) 6 August 1980 see page 11; table 3.11	1-7
A	FR,A, 2.612 785 (SOCIETE DE RECHERCHE INDUSTRIELLE (S.O.R.I.)) 30 September 1988 see page 3, line 36 - page 4, page 20 see page 7; example 1	1-7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
25 January 1995 (25.01.95)

Date of mailing of the international search report
3 March 1995 (03.03.95)

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office
Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 94/03269

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 8629, Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B01, AN 86-186009 & JP,A,1 118 315 (HOKURIKU PHARM KK) 5 June 1986 see abstract</p> <hr/>	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 94/03269

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0416842	13-03-91	AU-B- 644815	23-12-93
		AU-A- 6441590	08-04-91
		CA-A- 2065311	09-03-91
		JP-T- 5500510	04-02-93
		WO-A- 9103219	21-03-91
		US-A- 5252334	12-10-93
EP-A-0285563	05-10-88	CH-A- 674618	29-06-90
		AT-B- 393624	25-11-91
		AU-B- 612360	11-07-91
		AU-A- 1532388	13-10-88
		BE-A- 1000696	14-03-89
		CA-A- 1300021	05-05-92
		DE-A- 3810896	20-10-88
		DE-A- 3870504	04-06-92
		FR-A- 2613233	07-10-88
		GB-A, B 2208147	08-03-89
		GR-A- 88100213	31-01-89
		JP-B- 6051623	06-07-94
		JP-A- 63258817	26-10-88
		LU-A- 87184	06-04-89
		NL-A- 8800836	01-11-88
		SE-A- 8801185	01-10-89
		US-A- 4913905	03-04-90
		US-A- 5128124	07-07-92
		ZA-A- 8802326	03-10-88
WO-A-9308795	13-05-93	DE-A- 4210711	06-05-93
		AU-A- 2895392	07-06-93
		CA-A- 2120599	13-05-93
		EP-A- 0610357	17-08-94
		FI-A- 942011	29-04-94
		NO-A- 941593	29-04-94
EP-A-0013949	06-08-80	PT-A- 101019	28-02-94
		DE-A- 2902414	07-08-80
		AT-T- 3943	15-07-83
		AU-B- 526914	03-02-83
		AU-A- 5480380	31-07-80
		CA-A- 1142086	01-03-83

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 94/03269

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0013949		JP-B- 1016807	27-03-89
		JP-C- 1531791	24-11-89
		JP-A- 55100345	31-07-80
		US-A- 4331651	25-05-82
<hr/>			
FR-A-2612785	30-09-88	DE-A- 3866408	09-01-92
		EP-A, B 0288336	26-10-88
		JP-A- 63255217	21-10-88
		US-A- 4842864	27-06-89
<hr/>			

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 94/03269

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K9/70 A61K31/57 A61K31/565

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 416 842 (CYGNUS RESEARCH CORPORATION) 13. März 1991 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 8; Beispiel 4 ---	1-7
A	EP,A,0 285 563 (CIBA GEIGY AG) 5. Oktober 1988 in der Anmeldung erwähnt & DE-A-3810896 siehe Seite 7; Beispiel 1 ---	1-7
A	WO,A,93 08795 (SCHERING A.G.) 13. Mai 1993 siehe Seite 2, Absatz 2 ---	1-7
A	EP,A,0 013 949 (HOECHST A.G.) 6. August 1980 siehe Seite 11; Tabelle 3.11 ---	1-7
-/--		

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- * "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- * "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- * "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- * "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- * "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- * "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- * "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- * "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- * "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

25. Januar 1995

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

03.03.95

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Boulois, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. onales Aktenzeichen

PCT/EP 94/03269

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	FR,A,2 612 785 (SOCIETE DE RECHERCHE INDUSTRIELLE (S.O.R.I.)) 30. September 1988 siehe Seite 3, Zeile 36 - Seite 4, Zeile 20 siehe Seite 7; Beispiel 1 ----	1-7
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 8629; Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B01, AN 86-186009 & JP,A,1 118 315 (HOKURIKU PHARM KK) 5. Juni 1986 siehe Zusammenfassung -----	1-7

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 94/03269

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0416842	13-03-91	AU-B- 644845	23-12-93
		AU-A- 6441590	08-04-91
		CA-A- 2065311	09-03-91
		JP-T- 5500510	04-02-93
		WO-A- 9103219	21-03-91
		US-A- 5252334	12-10-93
EP-A-0285563	05-10-88	CH-A- 674618	29-06-90
		AT-B- 393624	25-11-91
		AU-B- 612360	11-07-91
		AU-A- 1532388	13-10-88
		BE-A- 1000696	14-03-89
		CA-A- 1300021	05-05-92
		DE-A- 3810896	20-10-88
		DE-A- 3870504	04-06-92
		FR-A- 2613233	07-10-88
		GB-A, B 2208147	08-03-89
		GR-A- 88100213	31-01-89
		JP-B- 6051623	06-07-94
		JP-A- 63258817	26-10-88
		LU-A- 87184	06-04-89
		NL-A- 8800836	01-11-88
		SE-A- 8801185	01-10-89
		US-A- 4913905	03-04-90
		US-A- 5128124	07-07-92
		ZA-A- 8802326	03-10-88
WO-A-9308795	13-05-93	DE-A- 4210711	06-05-93
		AU-A- 2895382	07-06-93
		CA-A- 2120599	13-05-93
		EP-A- 0610357	17-08-94
		FI-A- 942011	29-04-94
		NO-A- 941593	29-04-94
		PT-A- 101019	28-02-94
EP-A-0013949	06-08-80	DE-A- 2902414	07-08-80
		AT-T- 3943	15-07-83
		AU-B- 526914	03-02-83
		AU-A- 5480380	31-07-80
		CA-A- 1142086	01-03-83

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 94/03269

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0013949		JP-B- 1016807	27-03-89
		JP-C- 1531791	24-11-89
		JP-A- 55100315	31-07-80
		US-A- 4331651	25-05-82

FR-A-2612785	30-09-88	DE-A- 3866408	09-01-92
		EP-A, B 0288336	26-10-88
		JP-A- 63255217	21-10-88
		US-A- 4842864	27-06-89
